Prinsen, J.A.M.M. (2021). De bouwstenen van het leven. Wageningen: Wageningen Academic Publishers

1.5 Lipiden

De term lipide staat voor elke vetachtige verbinding die één of meer lange apolaire koolwaterstofstaarten bevat. Deze vetachtige verbindingen hebben allemaal een hydrofoob karakter hoewel de meeste ervan ook een (klein) hydrofiel gedeelte bevatten. Chemische gezien gaat het om verbindingen die ontstaan na een koppeling van een of meerdere vetzuren aan een alcohol[42] (meestal glycerol) op basis van een condensatiereactie: samenvoeging van de reactanten onder afsplitsing van een molecuul water. Hierbij ontstaat een esterbinding. Deze esterbinding wordt nader besproken in Paragraaf 1.5.3. Tot de groep der lipiden behoren onder andere:

- **Vetten en oliën**. Zij worden gedefinieerd als esters van glycerol en vetzuren (meestal drie vetzuren per glycerolmolecuul). Vetten zijn vaste stoffen en zijn veelal van dierlijke herkomst. Oliën zijn juist vloeibaar en plantaardig.
  Vetten en olien hebben de volgende functies:
  - brandstof;
  - opslagplaats van energie;
  - warmte-isolator;
  - schokdemper;
  - oplosmiddel voor bepaalde vitamines;
  - modellering ten behoeve van de stroomlijning bij dieren.

  Vetten en oliën worden ook **glyceriden** genoemd. Triglyceriden zijn vetten of oliën waarbij alle drie de hydroxylgroepen van het glycerol veresterd zijn met vetzuren.
- **Fosfolipiden** zijn ook esters van glycerol en vetzuren. Maar nu met twee vetzuren per glycerolmolecuul. Bij fosfolipiden zit op de derde bindingsplaats van het glycerol een hydrofiele 'kop'. De fosfolipiden zijn **biologische bouwstenen** van alle membranen.
- **Wassen**. Apolaire, zachte vaste stoffen, die voor het overgrote deel bestaan uit esters van hogere vetzuren[43] met hogere (dan glycerol) alcoholen. Zij dienen onder andere ter bescherming van bladeren:
  - als inerte waterafwerende beschermingslaag;
  - door beperking van de verdamping via het blad.

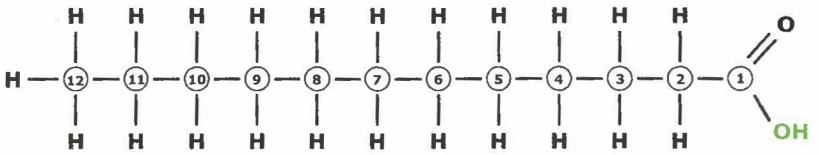
  Een speciaal type (waterafstotend) was vinden we tussen de veren van vogels.

In tegenstelling tot de polysachariden, de eiwitten en de nucleïnezuren zijn de **lipiden** geen polymeren en zijn dus ook niet in een algemene formule te duiden. Lipiden zijn macromoleculen die uit verschillende componenten worden opgebouwd. Zoals gezegd spelen vetzuren en glycerol hierbij een centrale rol.

[42] Alcoholen zijn verbindingen die afgeleid zijn te denken van water, waarbij een van de waterstofatomen is vervangen door een koolwaterstof (R) met als algemene formule C_nH_{2n+1}. De algemene formule voor een alcohol is dan R-OH. Zij bevatten dus allemaal minstens een hydroxylgroep.
[43] Langere ketens.

1.5.1 Vetzuren

De algemene structuur van een **vetzuur** (koolwaterstof) is weergegeven in Figuur 1.66. Een vetzuur heeft een koolwaterstofstaart met daaraan verbonden één **carboxylgroep** (-COOH) op C1 (zie nummering in Figuur 1.65). Het kleinste vetzuur (propionzuur) bevat een keten van twee koolstofatomen plus een carboxylgroep. In totaal gaat het daarbij dan om drie koolstofatomen (CH_3-CH_2-COOH).



Figuur 1.66. Algemene structuurformule van een vetzuur. Het vetzuur bestaat in dit voorbeeld uit een alifatische keten van 11 koolstofatomen (links) en een carboxylgroep (C1, rechts). Ter vergelijking met Figuur 1.70 is de 1'-OH vast in groen aangegeven.

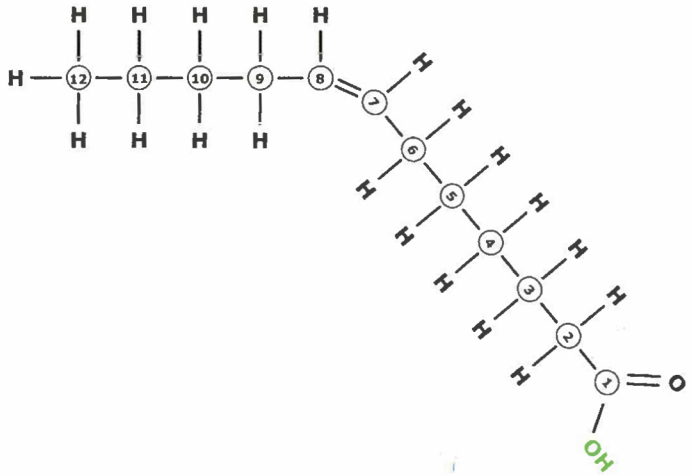
De koolwaterstofstaart is hydrofoob (waterafstotend), terwijl de carboxylgroep (-COOH) juist hydrofiel (waterminnend) is. De carboxylgroep is de reactieve groep van het vetzuur.

Indien (zoals in Figuur 1.66) alle vrije bindingsplaatsen van de koolstofatomen bezet zijn met waterstofatomen (de keten is verzadigd met waterstofatomen) noemen we het vetzuur **verzadigd** (*saturated*). In een **onverzadigd vetzuur** (*unsaturated fatty acid*) ontbreekt op twee naast elkaar gelegen koolstofatomen één waterstofatoom. Tussen die twee koolstofatomen ontstaat dan een dubbele binding (Figuur 1.67).

Het dubbelgebonden koolstofatoom (twee per dubbele binding) binnen het onverzadigd vetzuur heeft ter plaatse minder rotatievrijheid en kan een dubbele knik veroorzaken in de koolwaterstofstaart. In de koolstofketen van een vetzuur kunnen nul tot drie dubbele bindingen voorkomen.

Afhankelijk van het aantal dubbele bindingen worden de onverzadigde vetzuren ingedeeld in:
- enkelvoudig onverzadigde vetzuren (slechts één dubbele binding tussen twee koolstofatomen binnen het molecuul) en
- meervoudig onverzadigde vetzuren (met meer dan één dubbele binding tussen de koolstofatomen binnen het molecuul).

Er zijn twee **'essentiële' meervoudig onverzadigde vetzuren**, die niet door zoogdieren zelf gesynthetiseerd kunnen worden. Zij moeten om die reden aan het dieet worden toegevoegd. Het betreft de twee vetzuren: **linolzuur** en **linoleenzuur** (zie Tabel 1.1).



Figuur 1.67. Een onverzadigd vetzuur. Een vetzuur met een dubbele binding tussen twee koolstofatomen heet onverzadigd. Ter vergelijking met Figuur 1.70 is de 1'-OH vast in groen aangegeven.

1.5.1.1 Cis- en transvetzuren

Door de aanwezigheid van een dubbele binding[44] tussen twee koolstofatomen kan er **isomerie** optreden. Vanwege die isomerie maken we een onderscheid tussen **cis-** en **transvetzuren**. De afgeleiden van deze cis- en transvetzuren (door verestering met glycerol tot glyceriden) worden aangeduid als cis- en transvetten. In de natuurlijke vorm (in biologische systemen) komt eigenlijk alleen het cis-type voor. Het cis-type onderscheidt zich door het feit dat de twee waterstofatomen (van de dubbele binding) ruimtelijk gezien aan dezelfde zijde van de dubbele binding staan. Bij het trans-type is dat niet zo. De aanwezigheid van een cis-configuratie staat garant voor een knik in de koolstofketen[45] (Figuur 1.67). De starre knik in een overigens flexibele rechte keten van het vetzuur heeft tot gevolg dat ze langer vloeibaar blijven bij biologisch veel voorkomende temperaturen. De verzadigde vetten zijn onder die condities vaak vast.

1.5.1.2 Nomenclatuur vetzuren

De vetzuren worden aangeduid met de afkorting Cx:y. Hierbij staat de x voor het totaal aantal koolstofatomen[46] in de koolwaterstofstaart. De y geeft het aantal dubbele bindingen (1,2 of

[44] Het gaat hierbij dus alleen om onverzadigde vetzuren.
[45] Een transvetzuur vertoont geen knik en heeft een rechte structuur evenals de verzadigde vetzuren.
[46] Dus inclusief het koolstofatoom van de carboxylgroep (-COOH).

3) aan. De meeste cellulaire vetzuren hebben een even (totaal) aantal koolstofatomen in de koolwaterstofstaart ter grootte van C12, C14, C16, of C18.

De systematische naamgeving is gerelateerd aan dat aantal koolstofatomen en bestaat uit het bijbehorende telwoord met de toevoeging -zuur.

Voorbeeld: een vetzuur ter grootte van C12 heet **dodecaanzuur**. Ter grootte van C14 spreken we van **tetradecaanzuur** en de systematische naam voor een vetzuur met een koolstofketen van 18 atomen is **octadecaanzuur**. Dit geldt voor de verzadigde vetzuren.

In het geval van onverzadigde vetzuren verandert het 'voorvoegsel' afhankelijk van het aantal dubbele bindingen. Nemen we als uitgangspunt het verzadigde vetzuur **hexadecaanzuur** (C16). De onverzadigde vorm daarvan (C16:1) noemt men **hexadeceenzuur**. De onverzadigde vorm met twee dubbele bindingen (C16:2) heet **hexadecadieenzuur** en tot slot (C16:3) wordt aangeduid met **hexadecatrieenzuur**. Deze 'vervoegingen' zijn toepasbaar op alle andere systematische naamgevingen van vetzuren[47].

De positie van de dubbele binding wordt aangegeven met het **symbool Δ** met als index (in superscript) het nummer van het koolstofatoom waarvan de dubbele binding uitgaat. Dit symbool Δ wordt daarbij voorafgegaan met de toevoeging 'cis' of 'trans' om aan te geven wat voor type dubbele binding het betreft.

Bijvoorbeeld: **cis-Δ^9 hexadeceenzuur** staat voor een onverzadigd vetzuur met 16 koolstofatomen in de keten en een dubbele binding tussen C9 en C10. De dubbele binding is van het zogenaamde cis-type.

Veel vetzuren zijn echter bekend onder hun 'alledaagse naam'. Enkele bekende namen staan in Tabel 1.1.

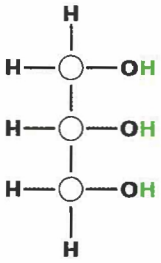
Tabel 1.1. Enkele vetzuren met hun alledaagse naam.

C4	0 dubbele binding	butaanzuur	boterzuur
C16	0 dubbele binding	hexadecaanzuur	palmitinezuur
C18	0 dubbele binding	octadecaanzuur	stearinezuur
C16	1 dubbele binding	cis-Δ^9 hexadeceenzuur	palmitoïnezuur
C18	1 dubbele binding	cis-Δ^9 octadeceenzuur	oliezuur
C18	2 dubbele bindingen	cis,cis-Δ^9,Δ^{12} octadecadieenzuur	linolzuur
C18	3 dubbele bindingen	cis,cis,cis-Δ^9,Δ^{12}, Δ^{15} octadecatrieenzuur	linoleenzuur

[47] In de Engelstalige literatuur vind je de volgende uitgangen: (C18:0) *octadecanoic acid*, (C18:1) *octadecenoic acid*, (C18:2) *octadecadienoic acid* en (C18:3) *octadecatrienoic acid*.

1.5.2 Glycerol

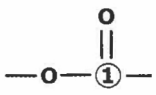
Figuur 1.68 toont de structuur van **glycerol** (een alcohol). Essentieel zijn de drie hydroxylgroepen. Deze hydroxylgroepen zijn de reactieve groepen van het glycerolmolecuul.



Figuur 1.68. Glycerol. Een molecuul met drie koolstofatomen (ongenummerd in deze figuur, om verwarring verderop te voorkomen) met elk een hydroxylgroep (reactief, met H-atomen in groen).

1.5.3 Vetten en oliën

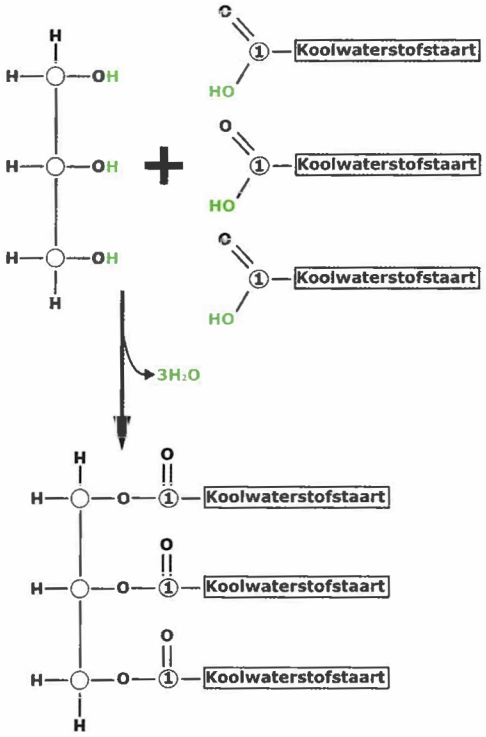
De hydroxylgroep uit de carboxylgroep van het vetzuur én het waterstof-ion van een hydroxylgroep van het glycerol kunnen met elkaar reageren. Zij vormen samen een watermolecuul tijdens een koppelingsreactie (condensatiereactie) tussen het vetzuur en het glycerol. De koppelingsreactie tussen de vetzuren en het glycerolmolecuul is een reactie tussen een carbonzuur (vetzuur) en een alcohol. Een verbinding tussen een carbonzuur en een alcohol wordt een **ester** genoemd. Deze koppelingswijze staat bekend als een **esterificatie**[48]. De verbinding die tijdens de esterificatie ontstaat is een **ester-binding** (Figuur 1.69):



Figuur 1.69. Esterbinding. Een binding waarbij naast een zuurstof een koolstofatoom met dubbelgebonden zuurstof voorkomt is vaak het resultaat van de condensatie van een alcohol met een carboxylgroep (COOH).

[48] Estervorming.

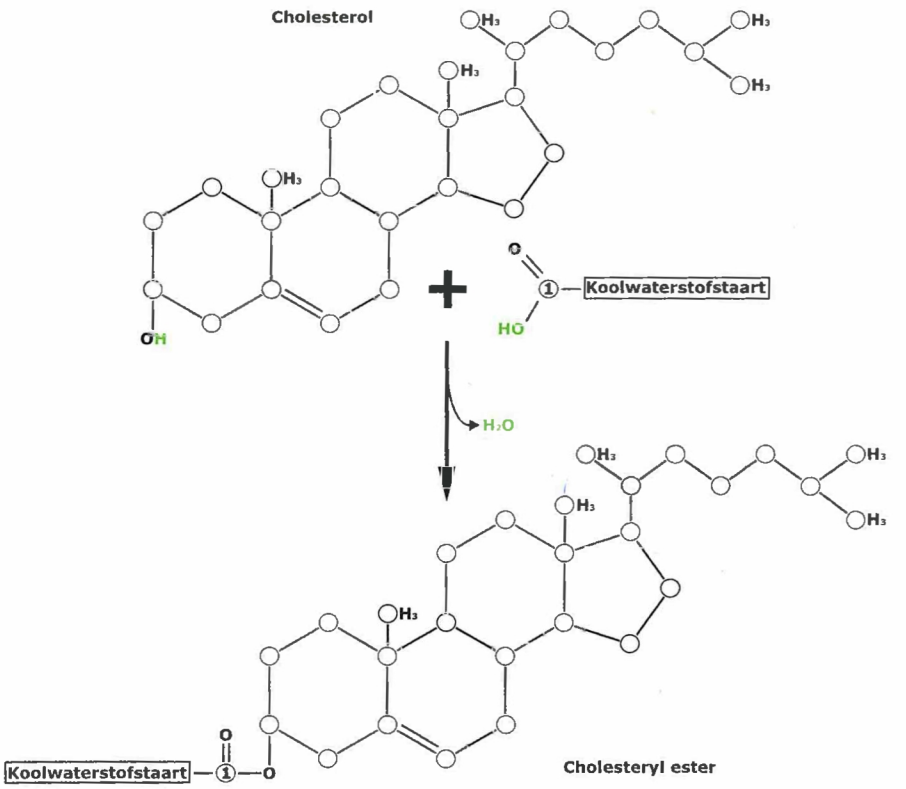
Drie vetzuren kunnen zich binden aan een glycerolmolecuul, zoals is aangegeven in Figuur 1.70. Dat deel van het vetzuur dat zich bindt aan het glycerol noemen we een acylgroep[49]. Het uiteindelijke resultaat (drie acylgroepen via ester-bindingen verbonden aan een glycerolmolecuul zoals aangegeven in Figuur 1.70) is een vetmolecuul, ook wel een triacylglycerol of **triglyceride** genoemd.



Figuur 1.70. De vorming van triacylglycerol of triglyceride. Door condensatiereacties (water in groen splitst af) ontstaat uit een glycerolmolecuul (links) met drie vetzuren (rechts) een triglyceride (een 'vet').

Een dergelijke acylgroep kan ook gebonden zijn aan een ander vetmolecuul zoals cholesterol. Hierbij ontstaan dan **cholesterylesters** (Figuur 1.71). Triglyceriden en cholesterylesters zijn hydrofoob.

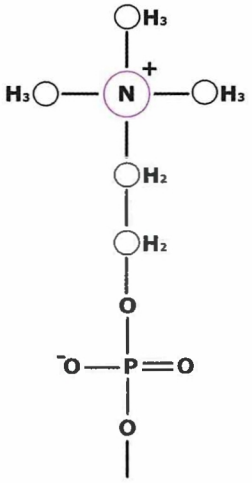
[49] Een acylgroep is de ionvorm van een vetzuurmolecuul. Dit ion heeft een vrije binding op de plaats waar de hydroxylgroep zat binnen de carboxylgroep.



Figuur 1.71. De vorming van cholesterylester. Door een condensatiereactie (water in groen splitst af) ontstaat uit een molecuul cholesterol (boven) en een vetzuur (rechts) een cholesterylester (net als triglyceride is dit een 'vet').

1.5.4 Fosfolipiden

Een heel opmerkelijke groep van lipiden wordt gevormd door de fosfolipiden. Een fosfolipide lijkt op een triglyceride. Bij een fosfolipide is echter één vetzuur vervangen door een fosfaatgroep. Aan die fosfaatgroep is weer een stikstofbevattende alcoholmolecuul gebonden. Choline is een voorbeeld van een molecuul dat gebonden kan worden aan de fosfaatgroep. De samenvoeging leidt tot het molecuul zoals is weergegeven in Figuur 1.72.



Figuur 1.72. Cholinefosfaat. Choline (boven) gekoppeld aan fosfaat (onder) levert een polair molecuul op: de fosfaatgroep is negatief geladen en de aminogroep met vier koolstofbindingen ('quaternaire aminogroep') is positief geladen.

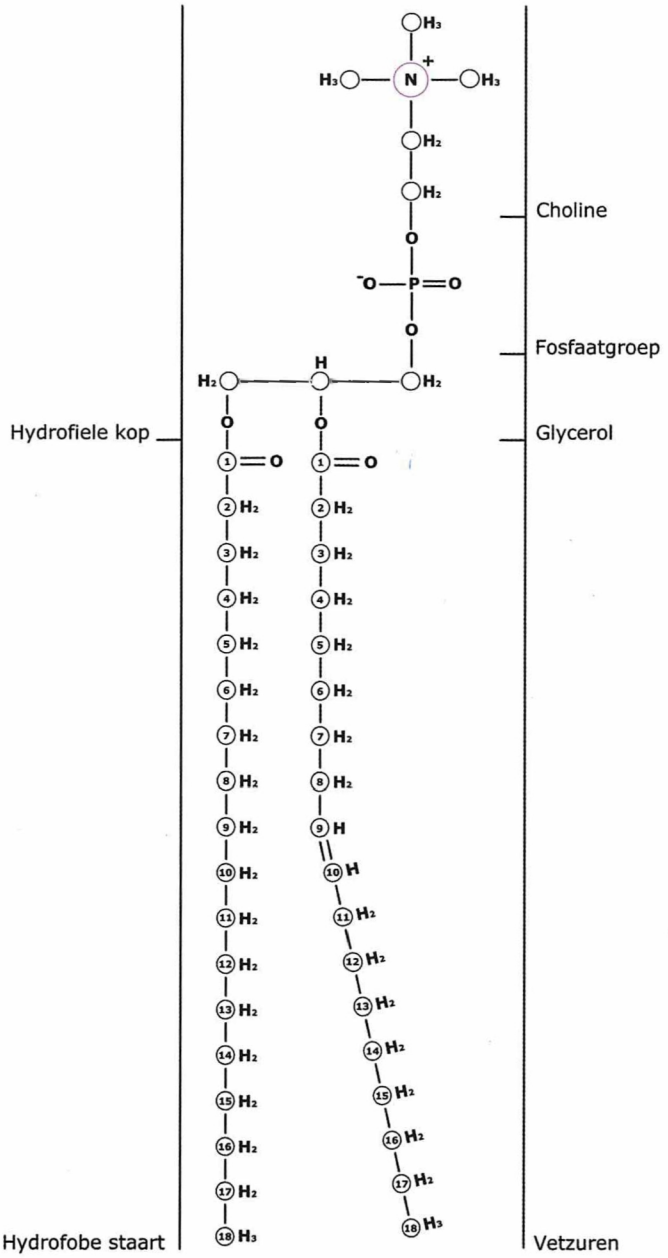
Een fosfolipide krijgt hiermee een 'kop' naast de twee reeds bestaande vetzuur-'staarten'. Er zijn meerdere varianten van fosfolipiden, omdat er verschillende alcoholen aan de fosfaatgroep kunnen binden. Ook de vetzuren van de 'staart' kunnen wisselen.

De fosfaatgroep is negatief geladen en het stikstofatoom is positief geladen. De 'kop' van de fosfolipide is dus polair en vertoont om die reden een hydrofiel karakter. De 'vetzuur-staart' kent echter alleen non-polaire bindingen en is om die reden hydrofoob.

De fosfolipide heeft dus een hydrofiele 'kop' en een hydrofobe 'staart'. Door de aanwezigheid van de hydrofobe staarten worden meerdere fosfolipiden door water bijeen gedreven en voegen zich schouder-aan-schouder in een cirkel. Door het **amfifiele** karakter[50] van de fosfolipiden zullen de hydrofiele koppen zich naar het water keren en zullen de hydrofobe staarten zich juist van het water afkeren. Zoals aangegeven in Figuur 1.9. Een dergelijke organisatie leidt tot de vorming van **micellen**: microscopische kleine structuren omgeven door watermoleculen met een hydrofobe, watervrije binnenholte. In deze holte kunnen andere hydrofobe moleculen verzameld liggen.

In Figuur 1.73 is choline ingetekend als de stikstofhoudende alcohol.

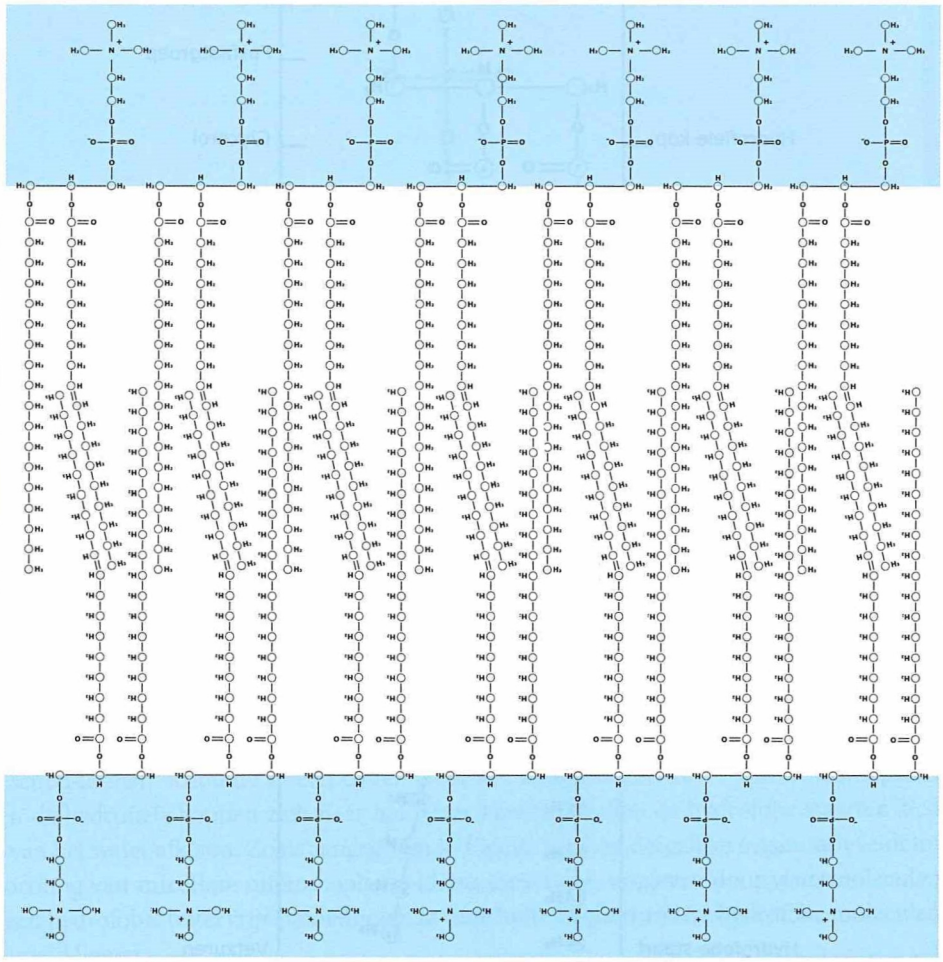
[50] Een soort van tweeslachtigheid ten aanzien van water.



Figuur 1.73. Een voorbeeld van een fosfolipide. De hydrofiele kop van cholinefosfaat aan glycerol (boven) en de twee hydrofobe vetzuurstaarten daaronder maken dit molecuul als geheel amfifiel (tweeslachtig ten opzichte van water).

1.5.4.1 Fosfolipide *bilayer* membraan

Fosfolipiden geven de voorkeur aan de vorming van een dubbellaag. Dat gebeurt (ook weer gedreven door de hydrofobe interactie) door het in elkaar schuiven van de apolaire koolwaterstofstaarten (Figuur 1.74). Het zijn de vanderwaalskrachten tussen de verschillende koolwaterstofstaarten die zorgen voor een dichte pakking van de ketens. De organisatie van een fosfolipidedubbellaag wordt tevens in stand gehouden door de gunstige elektrostatische interacties en waterstofbruggen tussen de polaire koppen en de omringende watermoleculen.



Figuur 1.74. Een bilayer van fosfolipiden tot op het atoom weergegeven. Meerdere fosfolipiden vormen samen een dubbelstructuur waarbij de waterafstotende vetzuurstaarten zich aan de binnenzijde verenigen. De hydrofiele koppen (lichtblauw) van de fosfolipiden bevinden zich aan de waterzijde.

Fosfolipidedubbellagen vormen membranen die (om te voorkomen dat de uiteinden blootgesteld worden aan de waterfase) altijd zullen proberen een afgesloten systeem te vormen. Dit heeft een groei in alle richtingen tot gevolg. Die neiging heeft blijkbaar ooit geleid tot de vorming van een oercel (of iets dat daarop lijkt). Het belang van de lipiden binnen de moleculaire celbiologie is daarmee overduidelijk.